
QUELQUES RECHERCHES SUR L'Urohypertensine et l'Urohypotensine

Avec trois planches hors texte

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement, le Lundi 17 Juillet 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DURET (RENÉ-OCTAVE)

ancien externe des hôpitaux

NÉ LE 23 AVRIL 1888, A AUTUN (SAONE-ET-LOIRE)

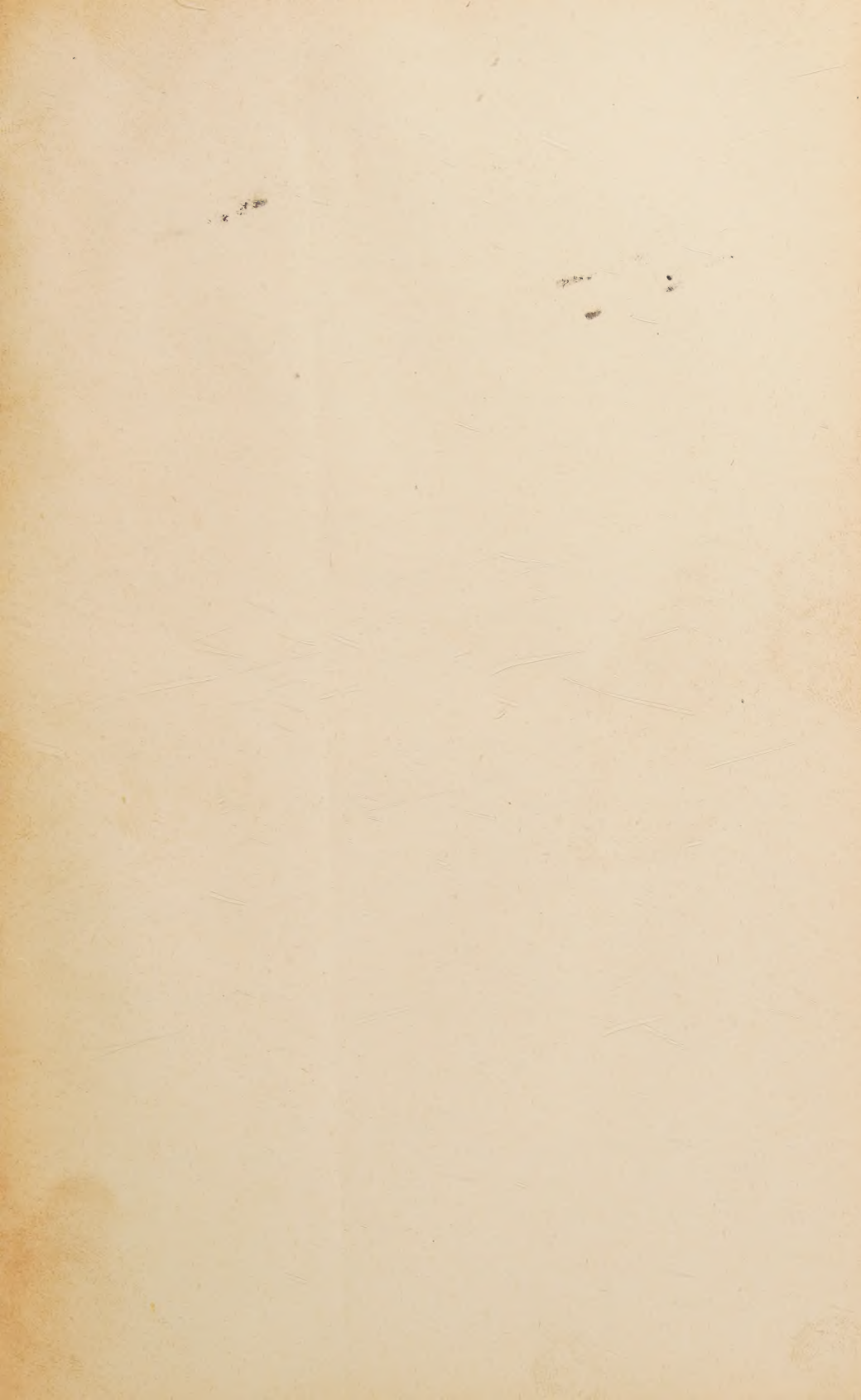
EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	SCHMITT, Professeur. . . .	} <i>Président.</i>	
		HAUSHALTER, Profess ^r . . .		
		RICHON, Agrégé.		} <i>Juges.</i>
		LUCIEN, Agrégé.		

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE L. BERTRAND, RUE SAINT-GEORGES, 51

1911





Digitized by the Internet Archive
in 2026

QUELQUES RECHERCHES

SUR

L'Urohypertensine et l'Urohypotensine

Avec trois planches hors texte

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement, le Lundi 17 Juillet 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

DURET (RENÉ-OCTAVE)

ancien externe des hôpitaux

NÉ LE 23 AVRIL 1888, A AUTUN (SAONE-ET-LOIRE)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

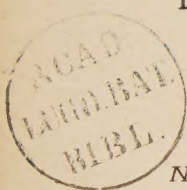
SCHMITT, Professeur. . .	Président.
HAUHSALTER, Profess ^r .	Juges.
RICHON, Agrégé.	
LUCIEN, Agrégé.	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE L. BERTRAND, RUE SAINT-GEORGES, 51

1911



FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. GROSS, O *, I O.

Assesseur : M. WEISS, *, I O.

Professeurs honoraires : MM. BEAUNIS, *, I O ; NICOLAS, I O ; PRENANT, *, I O, BERNHEIM, O *, I O.

Professeurs

Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, O *, I O.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, *, I O.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O.
Clinique chirurgicale.....	M. WEISS, *, I O.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, I O.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O.
Clinique obstétricale et Accouchements.	M. A HERRGOTT, *, O.
Hygiène.....	M. MACÉ, I O.
Clinique médicale.....	M. SCHMITT, I O.
Physiologie.....	M. MEYER, I O.
Pathologie générale et Pathologie interne	M. SIMON, I O.
Histoire naturelle médicale.....	M. VUILLEMIN, I O.
Clinique ophthalmologique.....	M. ROHMER, I O.
Médecine légale.....	M. PARISOT, I O.
Clinique des maladies des enfants.....	M. HAUSHALTER, I O.
Histologie.....	M. BOUIN, I O.
Anatomie descriptive.....	M. ANCEL, A O.
Anatomie pathologique.....	M. HOCHÉ, I O.

Professeurs adjoints

Clinique d'électrothérapie (1).....	M. GUILLOZ, I O.
Pathologie externe.....	M. VAUTRIN, I O.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique des maladies des vieillards...	M. ETIENNE, I O, agrégé libre.
Clinique des malad. syphilit. et cutanées.	M. L. SPILLMANN, A O. agrégé libre.
Accouchements.....	M. SCHUHL, I O, agrégé libre.
Clinique d'orthopédie (1).....	M. FRÖELICH, I O id.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1)...	M. JACQUES, I O id.
Clinique des voies urinaires (1).....	M. ANDRÉ, I O, id.
Clinique des maladies mentales.....	M. PARIS I O.
Médecine opératoire.....	M. MICHEL, A O, agrégé libre.
Thérapeutique et Matière médicale.....	M. ZILGIEN, I O, ag. lib., ch. du cours.

Agrégés en exercice

MM. GUILLOZ, I O.	MM. COLLIN, A O.	MM. BUSQUET.
LAMBERT, I O.	DUFOUR, A O.	LUCIEN, A O.
RICHON, A O.	SENCERT, A O.	BINET.
G. GROSS, A O.	ROBERT, A O.	PERRIN.
FRUHINSHOLZ, A O.		

Agrégés libres

MM. REMY, A O, FÉVRIER, O *, I O, ETIENNE, I O, ZILGIEN, I O, FRÖELICH, I O, SCHUHL, I O, JACQUES, I O, ANDRÉ, I O, MICHEL, A O, L. SPILLMANN, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, *, O, I O, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université

L'Université a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SCHMITT

Professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine

qui fut toujours très bienveillant à notre égard

Hommage de reconnaissance

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HAUSHALTER

Professeur de clinique infantile à la Faculté de médecine

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ÉTIENNE

Promoteur de cette Thèse

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGREGÉS

RICHON ET LUCIEN

A MES MAITRES DANS L'EXTERNAT

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'urine a déjà fourni, maintes fois, matière à recherches, et la science a, par elles, acquis des apports considérables. Il y a longtemps déjà, Bouchard y avait signalé une substance myotique et d'autres produits toxiques.

Nous retrouverons ces recherches plus loin.

En y cherchant une substance ayant une action sur la circulation sanguine, M. le professeur Abelous y a découvert deux produits qui répondent à ce desideratum : l'urohypertensine et l'urohypotensine, noms qu'il leur a donnés. Cette découverte est de date récente : 1908, et l'étude de ces deux produits n'a été faite, jusqu'à présent, que par M. Abelous et M. Bardier, en collaboration, et par nous, d'autre part.

Les auteurs de la découverte se sont spécialement attachés à une étude que nous appellerons physiologique et, en des communications successives, ils ont fait connaître, petit à petit, les caractères et les propriétés de ces substances.

De notre côté, nous avons étudié la même question, mais en nous plaçant à un autre point de vue. Nous vou-

lions, en quelque sorte, en faire une étude clinique et de pathologie expérimentale.

C'est ainsi que nous nous étions proposé d'étudier l'élimination de l'hypertensine, celle de l'hypotensine, puis les rapports que ces deux substances peuvent avoir par leur non élimination, ou plutôt leur présence prolongée dans la circulation, avec la pathogénie de l'athérome.

Nous présenterons ici, dans une première partie, l'étude physiologique de l'urohypertensine et de l'urohypotensine. Dans une seconde partie, nous exposerons le résultat de nos recherches sur l'élimination de l'hypertensine, et, enfin, dans une troisième partie, la question des rapports des deux substances avec la pathogénie de l'athérome.

Nous remercions beaucoup M. le professeur Abelous d'avoir bien voulu nous donner des renseignements utiles au sujet de la préparation chimique.

Nous prions notre maître, M. le professeur Etienne, d'agréer l'assurance de notre gratitude, car il a mis à notre disposition, non seulement son expérience et ses conseils, mais encore son laboratoire et tout ce qui nous était nécessaire.

Nous ne voulons pas oublier non plus M. le docteur Jeandelize, qui nous a bienveillamment mis au courant de la technique physiologique, et nous l'en remercions bien sincèrement.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Urohypertensine

§ 1. — Préparation

Successivement, M. le professeur Abelous a donné plusieurs modes de préparation de l'urohypertensine.

Avant de séparer cette substance de l'urine, il se servait d'extrait alcoolique d'urine, lequel contenait l'hypertensine. Puis, au fur et à mesure qu'il progressait dans ses recherches, et en modifiant ses procédés, il est arrivé à séparer complètement l'hypertensine.

Nous ne voulons pas décrire ici toutes ces différentes techniques l'une après l'autre, ce serait fastidieux et ne présenterait pas un grand intérêt. D'ailleurs, elles diffèrent peu entre elles. Nous allons indiquer la méthode que nous avons utilisée, et que M. Abelous nous a, très aimablement, communiquée lui-même, en nous la conseillant comme étant la meilleure. Au moment où cette méthode nous était communiquée, nos recherches étaient

déjà commencées, et nous étions à peu près arrivés au procédé que nous allons décrire, après avoir modifié successivement ceux que nous employions auparavant, en cherchant à isoler le plus possible l'urohypertensine.

« 1° Ajouter à de l'urine du sublimé à saturation (20 grammes par litre environ). Agiter, abandonner le mélange pendant 24 à 36 heures. Filtrer. Traiter le filtrat par un courant d'hydrogène sulfuré jusqu'à ce que tout l'excès de mercure soit précipité. Filtrer. Laver le résidu avec de l'eau chaude. Evaporer les liqueurs au bain-marie, jusqu'à consistance sirupeuse. Traiter le résidu par dix fois son volume d'alcool absolu ou d'alcool à 95°. Filtrer à la trompe et laver le résidu à l'alcool, jusqu'à ce que celui-ci ne soit plus sensiblement coloré. Evaporer au bain-marie bouillant cet alcool jusqu'à disparition complète de celui-ci. Le résidu sirupeux, pâteux presque, est fortement acide. Ajouter du carbonate de soude en poudre jusqu'à franche alcalinisation. Séparer le liquide des grumeaux et du carbonate de soude en excès en tamisant sur une toile métallique.

« 2° Le liquide qui a passé est versé dans une ampoule à séparation. On ajoute de l'éther en excès. On agite. L'éther qui se sépare est fortement coloré en rouge, on décante et on ajoute à nouveau de l'éther à plusieurs reprises, jusqu'à ce que cet éther ne se colore plus.

« Dans cet éther filtré et limpide, on verse goutte à goutte une solution saturée d'acide oxalique dans l'éther. Selon la quantité d'urohypertensine, il se forme un louche ou un précipité, quand le milieu est neutralisé ou légèrement acide, au papier de tournesol. On filtre sur un petit filtre sans plis, et, quand la filtration est achevée,

on met à dessécher sous cloche avec de l'acide sulfurique ; quand le filtre et le précipité sont secs, on lave le filtre avec une petite quantité d'eau tiède, environ 20 à 25 c³ ».

On obtient ainsi une solution aqueuse d'oxalate d'urohypertensine.

Le précipité obtenu par l'éther oxalique est une poudre blanc-jaunâtre, à odeur aromatique. Cette poudre contient de l'oxalate d'hypertensine et un peu d'oxalate d'ammoniaque. Mais ce dernier produit se trouve en quantité infime, et l'on ne saurait en tenir compte.

Ce précipité d'oxalate d'hypertensine est donc très soluble dans l'eau et forme une solution légèrement citrine.

L'hypertensine ainsi obtenue s'altère très rapidement, et perd ses propriétés physiologiques ; c'est pourquoi nous avons été obligés de préparer nos produits un nombre considérable de fois pour les avoir absolument frais et actifs.

Comme nous l'avons déjà dit plus haut, l'acide oxalique précipite en plus une très petite quantité de substances inactives.

§ 2. — Rendement

D'après M. le professeur Abelous, un litre d'urine donne un précipité d'oxalate d'hypertensine d'un poids de 0 gr. 01. D'après ce même auteur, on pourrait largement évaluer à 3 ou 4 milligrammes la quantité d'hypertensine pure et active contenue dans tout le précipité.

La technique sus-indiquée nous a paru assez fidèle.

Mais nous avons trouvé, en opérant toujours dans les mêmes conditions, que le poids d'extrait par litre d'urine varie suivant les individus.

Les poids que nous avons obtenus ont été quelquefois supérieurs à celui indiqué plus haut (0 gr. 01). Ainsi 2.000 c³ d'urine d'une femme nous ont donné un précipité du poids de 0 gr. 08, soit : 0,04 par litre.

De petites quantités, 300 c³ d'urine, par exemple, nous ont souvent donné 0 gr. 01. D'autre part, un litre d'urine nous a donné aussi 0 gr. 01, de même qu'un litre d'urine d'artérioscléreux de 78 ans.

Les poids de précipités obtenus varient donc suivant les individus, et, probablement, dans le même sens que leur élimination urinaire.

Mais, comme le dit M. Abelous, on peut obtenir chez un artérioscléreux le même poids de précipité que chez un adulte normal (nous l'avons vu plus haut) ; mais ce précipité peut être tout à fait inactif au point de vue hypertension. On ne peut donc tabler sur les poids obtenus pour juger de l'élimination de l'hypertensine. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point dans une autre partie de ce travail.

On pourrait penser que, si l'on obtient ainsi des résultats différents pour des quantités comparables d'urine, cela tient peut-être à la non-constance de la technique.

Or, nous avons fait ce qui suit : Un mélange d'urines de provenances différentes est divisé en quatre parties égales, soit quatre parts de 250 c³. Chacune est traitée de la même façon et en même temps. Nous avons obtenu des précipités ayant les poids suivants :

1^{re} part : 0 gr. 022 d'extrait.

2^e » 0 gr. 020 »

3^e » 0 gr. 018 »

4^e » 0 gr. 020 »

On peut donc, d'après ces chiffres, admettre que le mode de préparation de l'hypertensine est constant comme rendement. Les différences qui existent entre les chiffres précédents ne sont que de 0,002 en plus ou en moins, et peuvent donc être très facilement négligés.

Laissons maintenant cette question d'élimination suivant les individus, nous y reviendrons plus loin.

§ 3. — Action physiologique

Quels sont maintenant les caractères de cette hypertensine ? Quelles sont ses propriétés physiologiques ?

Dans ses recherches, M. le professeur Abelous expérimente sur des chiens auxquels il fait des injections intra-veineuses de la solution d'extrait obtenu comme il a été dit plus haut. Les chiens sont anesthésiés par la méthode atropo-morphine chloroforme.

Tout d'abord, il leur injectait dans la saphène l'extrait obtenu en concentrant l'urine en nature par évaporation au bain-marie à 100°. Puis, il leur injecte de l'extrait alcoolique d'urine ; enfin, la solution obtenue par le procédé par nous employé. Il prend le tracé de la pression artérielle et celui de la respiration.

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les graphiques qu'il a obtenus (1), nous voyons qu'ils sont tous superposables.

ABELOUS et BARDIER. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1908. T. X, p. 627. Action hypertensive de l'urine humaine normale.

Aussitôt l'injection commencée, la pression artérielle monte considérablement. Dans une expérience, elle est montée de 18 cm. de Hg à 36 cm.

Lorsqu'elle est ainsi montée (et cela, aussitôt que l'on commence l'injection), elle se maintient au nouveau chiffre pendant un certain temps, puis redescend progressivement.

En même temps, il y a une forte excitation du centre respiratoire, qui se traduit par des mouvements plus amples, et une sorte de respiration périodique.

Nous avons fait les mêmes expériences sur des lapins ; nous verrons plus loin quels ont été nos résultats.

Ainsi donc, l'urohypertensine produit expérimentalement des phénomènes circulatoires et respiratoires très intenses. Le mode d'anesthésie employé par M. Abelous rend les animaux plus sensibles à l'action de l'hypertensine (atropine-morphine).

Voyons maintenant de plus près les effets physiologiques obtenus par l'injection. Nous nous en rapportons ici aux expériences de M. Abelous.

A) *Pression artérielle.* — L'injection d'hypertensine, nous l'avons déjà dit, produit donc une forte élévation de la pression artérielle. Celle-ci commence rapidement ; ou bien elle s'élève d'emblée pour atteindre son maximum, ou bien elle s'élève progressivement, mais arrive toujours très vite à son chiffre le plus fort. Une fois là, elle subit quelques oscillations et redescend de quelques millimètres, ou bien elle redescend progressivement. Cette descente est toujours très lente et la tension artérielle met toujours quelques minutes avant de revenir à son chiffre primitif.

Évidemment, cette hypertension est proportionnelle dans de certaines limites à la dose d'extrait injecté.

b) *Cœur*. — Du côté du cœur aussi, il se passe des phénomènes intéressants.

Les premiers effets de l'injection se manifestent par un certain degré de ralentissement ; celui-ci coïncide avec l'élévation brusque de la pression. Lorsque celle-ci a atteint son chiffre maximum, le cœur, au contraire, s'accélère. Le premier phénomène, le ralentissement, ne dure que très peu de temps, quelques secondes. Le second, l'accélération, persiste jusqu'à ce que la pression soit revenue à la normale.

Dans la première phase, les contractions cardiaques augmentent d'amplitude pour diminuer dans la seconde.

c) *Respiration*. — Pendant que la tension artérielle s'élève, et que le rythme cardiaque se ralentit, la respiration, au contraire, s'accélère. Cela ne dure que quelques instants, puis la respiration reprend son rythme normal. Quelquefois, il persiste une respiration périodique pendant l'expérience.

d) *Mécanisme de ces phénomènes*. — L'injection d'extraits d'urines d'artérioscléreux et de certains animaux ne provoquent pas d'effets circulatoires. Il y a donc séparation complète entre ces deux phénomènes (1).

Si l'on sectionne le bulbe de l'animal d'expérience, et si l'on détruit sa moelle, on observe, après une injection, tous les effets circulatoires ; la tension artérielle s'élève comme auparavant.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, 1909. T. XI, p. 33-41. L'urohypertensine.

D'autre part, si l'on paralyse les ganglions nerveux par administration de chloral à haute dose, en faisant de la respiration artificielle, la pression artérielle s'élève encore.

Les phénomènes circulatoires seraient donc dus à une action de l'hypertensine sur les vaisseaux eux-mêmes et sur les ganglions nerveux périphériques. Il faut y ajouter une action centrale. En effet, en prenant la courbe oncographique du rein, on constate une vaso-constriction de celui-ci coïncidant avec l'élévation de la pression artérielle (1).

Quant à l'action respiratoire, elle s'exerce par l'intermédiaire du bulbe.

Donc : action bulbaire, action vasoconstrictive centrale et périphérique, telles sont les propriétés de l'hypertensine.

En présence de ces résultats, et de faits prouvant que l'urine d'artérioscléreux et d'animaux produisent seulement des effets respiratoires, M. Abelous a posé l'hypothèse de l'existence, dans l'extrait éthéré oxalique, de substances différentes. Il faudrait, pour le démontrer, pouvoir séparer chacune de celles-ci et les étudier séparément. C'est un point qui n'a pas encore été résolu jusqu'à ce jour.

e) *Sécrétions*. — Enfin, il nous reste à signaler une dernière propriété de l'urohypertensine. C'est une hyper-sécrétion nasale et salivaire qui, comme les phénomènes respiratoires, a la même durée que l'ascension de la pression artérielle.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Loc. cit.*

Voilà donc quelles sont les différentes propriétés physiologiques de l'extrait éthéré oxalique.

Dans le cours de nos recherches sur l'hypertensine, nous avons pu observer entièrement tous les phénomènes précédents observés par M. Abelous.

Nous avons toujours expérimenté sur des lapins variant, comme poids, de 2.500 gr. à 3.000 gr. Ceux-ci n'étaient pas anesthésiés.

Les mêmes effets physiologiques se sont reproduits, comme il a été décrit pour les chiens. Nous n'y reviendrons pas. Disons cependant qu'en comparant nos expériences sur le lapin et celles de M. Abelous, il nous semble que les lapins sont plus résistants, et exigent des doses plus fortes, pour obtenir une réaction physiologique, que les chiens.

Ajoutons seulement qu'à dose élevée, ou plutôt, lorsque la solution d'oxalate d'urohypertensine est concentrée, 0 gr. 01, par exemple, d'extrait par centimètre cube, et que l'on injecte plusieurs centicubes, l'animal meurt assez rapidement. Il se produit, en outre, des phénomènes nouveaux.

Voici le résultat de quelques expériences :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Un lapin de 2.650 gr., non anesthésié, reçoit une injection intra-jugulaire d'une solution (25 c³) provenant de 0,08 centigr. d'extrait oxalique obtenu avec 2.000 c³ d'urine. La pression carotidienne initiale est de 9 cm. de Hg.

On injecte : 6 c³ de solution, soit : 0,0192 d'extrait. La pression monte, une dizaine de secondes après, environ, à 12 cm. de Hg, puis à 16, puis à 19 cm. Deux nouvelles

injections de 6 et 8 c³ de solution sont sans effet apparent. On trouve, en effet, un gros caillot dans la canule à artère.

Mais, à chaque injection, il y a, du côté de la respiration, accélération du début, puis dyspnée, et, de temps en temps, respiration saccadée, profonde.

En même temps : convulsions, puis contractures généralisées, tremblement, convulsions, etc.

Au bout de trois à quatre minutes, les phénomènes s'atténuent, mais, une heure après, l'animal meurt.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Lapin de 2.800 gr. non anesthésié.

Injection de 5 c³ de solution de 0,06 centigr. d'extrait dans 25 c³ d'eau distillée, soit : 0 gr. 012 d'extrait. La pression initiale est de 9 cm. 5 de Hg. Élévation à 16. Caillot. Nouvelle injection de 6 c³. rien, nouveau caillot. On change d'artère, et on injecte le reste de la solution. Pressions suivantes : 16,5 cm. de Hg ; 14 ; 15 ; 13,5 ; 14 cm. de Hg. Caillot. Mêmes effets respiratoires que dans la première expérience.

Puis, également, convulsions, contracture, tremblement, convulsions. Mort une heure et demie après.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — Lapin de 2.600 gr. Injection d'une solution de 0,01 d'extrait par centimètre cube, pression initiale 12 cm. de Hg. Injection de 10 centimètres cubes, sa pression monte à 19 cm. de Hg.

Dyspnée du début, puis de grosses oscillations respiratoires.

Convulsions intenses, contractures, tremblement, état tétanique. Mort de l'animal en trois minutes environ.

Enfin, il nous a semblé que, chez le lapin, l'urohypertensine possède une action coagulante assez marquée ; nous avons souvent des caillots au cours de nos expériences. De même, les veines qui recevaient nos injections répétées étaient rapidement oblitérées et se nécroisaient ainsi que les tissus d'alentour.

Il faut enfin signaler qu'en aucun cas l'injection sous-cutanée d'urohypertensine n'a produit d'effets physiologiques. (ABELOUS.)

§ 4. — Toxicité

D'après l'ensemble des expériences faites par M. Abelous et par nous, nous pouvons conclure sur la toxicité de l'urohypertensine.

On peut admettre que des injections intraveineuses faites, une seule fois, à la dose de 0,01 d'extrait, dans des conditions tout à fait aseptiques, ne sont nullement toxiques.

Les animaux survivent, et même ne présentent aucun trouble de leur santé, et l'on peut ainsi leur faire des injections répétées. C'est ainsi que, comme nous dirons plus loin, nous avons pu faire à des lapins deux injections par semaine de 0,01 d'extrait, pendant deux mois et plus, sans que nos animaux s'en soient mal trouvés.

Les dernières expériences, précédemment citées, nous permettent de dire que des doses de 0,06-0,08 d'extrait sont toxiques, et que 0,10 sont extrêmement toxiques.

§ 5. — Origine et nature de l'hypertensine

L'urohypertensine est certainement un produit de l'alimentation. Elle se forme au niveau du tractus intestinal (1).

On fait ingérer à un animal de la viande, et on le sacrifie plusieurs heures après; on en extrait le foie et le contenu intestinal. Ceux-ci sont traités comme de l'urine.

L'extrait des fèces produit les phénomènes respiratoires et circulatoires décrits plus haut. L'extrait de la muqueuse intestinale donne des effets circulatoires moins intenses; pour l'extrait du foie, l'intensité est encore moins grande.

Il semble donc que l'hypertensine soit un produit de putréfaction intestinale, et soit d'origine carnée. L'urohypertensine est, en effet, tout à fait analogue, comme propriétés physiologiques, à la substance retirée des muscles putréfiés.

Celle-ci est une base : $C^6 H^{11} NO$.

Les deux produits sont-ils différents ou sont-ils un seul et même produit? L'état actuel de l'étude de l'hypertensine ne permet pas encore de répondre à la question.

Enfin, la tryméthylamine possède également les mêmes propriétés physiologiques que l'hypertensine, mais cette dernière est 250 fois plus active que la tryméthylamine (2). D'après M. Abelous, ce serait donc une amine complexe.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Loc. cit.*

(2) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1909. T. LXVI, p. 347. Action comparée de l'urohypertensine et de la triméthylamine.

CHAPITRE II

Urohypotensine

§ 1. — Préparation

Pour préparer l'urohypotensine, il existe deux procédés (ABELOUS).

I. — On concentre l'urine par congélation, et on l'essore. La concentration se fait jusqu'au tiers du volume primitif. On la traite ensuite par du sulfate d'ammoniaque pur. Le précipité, séparé, est repris par de l'eau tiède. On agite pendant quelque temps, puis on filtre. Le résidu est lavé jusqu'à ce que le liquide de lavage passe à peine coloré. Les filtrats sont dialysés et traités par 5 fois leur volume d'alcool à 95°. On dessèche ensuite.

Le précipité obtenu se dissout assez mal dans l'eau distillée. On dissout alors dans une solution de soude diluée, ou dans une solution de carbonate de soude à 0,5 %.

II. — On concentre l'urine comme précédemment. Le liquide, concentré et filtré, est précipité par trois fois son volume d'alcool à 90°. — On abandonne jusqu'au lende-

main et on siphonne l'alcool. Le précipité est jeté sur un filtre, où on le laisse égoutter. Quand il est bien égoutté, on le soumet à une légère compression, pour éliminer ce qui reste d'alcool. On le détache ensuite du filtre et on le broie avec de l'eau distillée à 40°. On verse dans un flacon, qu'on bouche et qu'on soumet à l'agitation pendant douze heures. Au bout de ce temps, on filtre à la trompe et on lave le résidu avec de petites quantités d'eau distillée, jusqu'à ce que le liquide passe incolore.

Les filtrats réunis sont introduits dans un dialyseur et soumis à la dialyse, jusqu'à ce que l'eau extérieure ne précipite plus sensiblement par le chlorure de baryum. A ce moment, le liquide est précipité par cinq fois son volume d'alcool à 95°. Pour séparer le précipité, on fait passer le mélange d'alcool et de précipité à travers une bougie Chamberland sous pression d'air. Quand tout l'alcool est passé, on détache la bougie que l'on met à dessécher dans le vide, à froid, sur chlorure de calcium. Au bout de 24 heures, on retire la bougie de l'excavateur, on la racle avec précautions pour recueillir le précipité sec.

M. le professeur Abelous nous a très aimablement communiqué une simplification de ce second procédé.

Au cours de ces expériences, il s'est aperçu que la dialyse prolongée affaiblit la toxicité du produit, et que les composés minéraux qui restent avec lui n'ont aucune action toxique. Il supprime donc la dialyse, et prépare l'hypotensine de la façon suivante :

On concentre l'urine comme plus haut, de façon que la densité soit de 1.050 au lieu de 1.020 environ. On préci-

pite le liquide non filtré par trois fois son volume d'alcool à 85°. On laisse déposer le précipité très volumineux. Au bout de 12 à 15 heures, on le recueille sur un filtre. On laisse bien égoutter.

On reprend le résidu par 3 ou 400 c³ d'eau distillée à 40°, on agite pendant 3 ou 4 heures. On laisse macérer toute la nuit, puis on filtre. On recueille le filtrat. On reprend le résidu par 3 ou 400 c³ d'eau distillée à 40°. On agite encore 2 ou 3 heures, et on filtre.

Quand le résidu est bien égoutté, on le soumet à la presse, et on ajoute, après filtration, le liquide d'expression.

Les liqueurs réunies sont précipitées par cinq fois leur volume d'alcool à 90°. On recueille le précipité comme précédemment.

On obtient, par ces différents modes de préparation, une poudre blanche soluble dans l'eau.

On peut conserver longtemps l'urohypotensine à l'état sec, mais les solutions s'altèrent très rapidement, et perdent leurs propriétés physiologiques.

§ 2. — Rendement

Dans le précipité obtenu par les méthodes sus-indiquées, il existe une certaine proportion de cendres. La proportion de celles-ci est en moyenne de 40 à 50 %. De sorte que la quantité d'urohypotensine est environ de 0.25 par litre, en moyenne, la quantité de précipité obtenue oscillant autour de 0 gr. 50.

Lorsque l'on emploie la première méthode indiquée plus

haut (sulfate d'ammoniaque), on n'obtient que 0 gr. 07 à 0 gr. 08 d'hypotensine par litre.

Au cours de nos recherches, nous avons toujours obtenu des poids de précipité différant très peu les uns des autres.

§ 3. — Action physiologique

Comme l'urohypertensine, l'hypotensine nous offre plusieurs effets physiologiques à considérer.

Les expériences sont faites comme pour l'hypertensine. On fait des injections intra-jugulaires de solutions d'extrait dans de l'eau distillée (1).

A) *Circulation générale.* — L'effet physiologique le plus important est l'action de l'hypotensine sur la circulation.

Si l'on injecte à un animal de faibles doses d'urohypotensine, c'est-à-dire 0 gr. 01 environ par kilogr., on observe immédiatement une baisse énorme de la pression artérielle. Ce phénomène dure généralement très longtemps (plusieurs minutes); cependant, nous publions ici un tracé obtenu au cours d'une expérience, dans laquelle la pression s'est abaissée brusquement, et s'est relevée aussitôt pour atteindre, et dépasser même son chiffre primitif. Nous ne voyons nullement à quoi l'on peut attribuer cette anomalie. Malgré cela, l'action hypotensive s'est manifestée pleinement, comme on peut le voir.

Voici donc ce qu'il faut retenir du côté de la circulation générale : baisse considérable et prolongée de la tension

(1) ABELOUS et BARDIER. — L'urohypotensine. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, 1909, p. 777.

sanguine. Quelquefois, il existe une légère accélération du rythme cardiaque.

Comment peut-on expliquer ce phénomène ?

La baisse de pression peut se faire, soit par une action d'origine périphérique, soit par une action centrale. C'est cette dernière qu'il faut éliminer (1).

Un animal est anesthésié. On sectionne le bulbe et on pratique la respiration artificielle. On relève sa pression artérielle par du serum. On injecte de l'urohypotensine, la pression tombe à un certain chiffre ; à ce moment, l'on détruit la moelle. On relève la pression, puis on injecte de nouveau de l'hypotensine. Nouvelle baisse de pression.

D'après cela, le phénomène est dû, soit à une action périphérique, soit à une diminution de l'énergie cardiaque.

Or, en faisant agir l'urohypotensine sur un cœur isolé de lapin, on se rend très bien compte que le cœur ne change en rien, quant à son rythme et à son amplitude (2).

Par élimination, il nous reste donc à accepter l'action périphérique.

Quant à l'action vasomotrice d'origine périphérique, elle n'est autre qu'une excitation des vasodilatateurs.

En effet, lorsque chez un animal auquel on a fait une injection d'urohypotensine, on fait une injection de 0 gr. 00006 d'adrénaline, la pression se relève (3).

Il en est de même si l'on excite le bout central du vague.

(1) ABELOUS et BARDIER. — L'urohypotensine. *J. de Phys. et Path. génér.*, 1909, p. 781.

(2) ABELOUS et BARDIER. — *Loc. Cit.*

(3) ABELOUS et BARDIER — *Loc. Cit.*

Ceci prouve donc que les vaso-constricteurs ne sont nullement paralysés.

Finalement, nous admettons donc que l'urohypotensine agit en excitant les vasodilatateurs périphériques, et, secondairement, nous lui reconnaitrons une action centrale.

B) *Circulations locales.* — La circulation sanguine des différents organes se ressent des effets généraux de l'urohypotensine sur la circulation.

La pléthysmographie nous donne des renseignements intéressants.

Cerveau. — Pendant que l'on prend la pression artérielle, on enregistre le volume du cerveau de l'animal. On fait une injection d'hypotensine. La pression artérielle baisse, tandis que le volume du cerveau augmente tant que la pression artérielle se maintient au-dessous du point de départ.

Donc, du côté du cerveau : hyperhémie.

Rein. — Si l'on prend maintenant le volume du rein, on constate qu'il baisse d'une façon parallèle à la pression artérielle. Mais, il faut noter que ce phénomène rénal est de très courte durée.

A retenir, donc : vasoconstriction rénale.

Intestin grêle. — On procède toujours de la même façon. Ici, l'on note une diminution du volume de l'organe, bientôt suivie d'une augmentation, c'est-à-dire de vasodilatation.

c) *Respiration.* — En même temps que se produit l'hypotension artérielle, la respiration se ralentit forte-

ment. Lorsque les doses injectées sont fortes, elle devient très irrégulière, et présente de grandes pauses.

d) *Effets généraux.* — Aussitôt que l'on fait une injection d'hypotensine à un animal, la pupille se contracte très énergiquement, et, même, devient punctiforme pendant un temps assez long. Si, à ce moment, on excite le cordon sympathique cervical, le phénomène disparaît, et même il se produit de la mydriase.

Il y aurait donc excitation du moteur oculaire commun plutôt que paralysie du sympathique.

L'oreille de l'animal présente une vaso-dilatation intense et devient très chaude.

La conjonctive est fortement injectée.

Peu de temps après l'injection, l'animal, qui était avant très remuant, est comme endormi, il est somnolent, a les yeux à moitié fermés, immobiles.

Nous avons pu observer très bien tous ces phénomènes généraux chaque fois que nous faisons nos injections répétées d'hypotensine à nos lapins. Ceux-ci n'étaient pas anesthésiés, et recevaient de petites doses de solutions. Aussitôt après l'injection, ils restaient à l'endroit où on les plaçait, comme endormis. Si on les touchait, ils percevaient très bien les sensations. Si l'on cherchait, en les poussant, à les faire changer de place, ils essayaient de le faire, mais n'avançaient pas bien loin, titubant comme un homme ivre. Cela durait quelques minutes ; puis les lapins se remettaient en mouvement en conservant une démarche lente et peu assurée, avec parésie du train postérieur.

Lorsque l'on a injecté, en vue de l'expérience, des

doses moyennes, 0 gr. 01 à 0 gr. 02, à un animal, celui-ci meurt quelques jours après.

A doses plus fortes, au-dessus de 0 gr. 10, les animaux meurent une heure ou deux après, et même moins, comme nous l'avons vu, au cours de nos expériences (vingt minutes après dans l'une de celles-ci).

A l'autopsie, on trouve de la congestion pulmonaire et cérébrale.

Ces phénomènes généraux, torpeur, etc., se comprennent facilement, d'après l'étude du volume de l'encéphale : hyperhémie intense.

§ 4. — Anaphylaxie

Nous venons de voir quels sont les phénomènes généraux produits par l'urohypotensine ; nous avons dit qu'à chaque nouvelle injection ces mêmes phénomènes se répétaient. Nous dirons plus, ils augmentent d'intensité à chaque injection.

C'est là certainement de l'anaphylaxie manifeste. M. Abelous, s'étant occupé avant nous de l'urohypotensine, l'avait signalée déjà (1).

Un de ses lapins avait reçu 0,05 centigr. d'urohypotensine et n'avait eu aucun trouble apparent.

Il augmente de poids. Seize jours après, la même dose produit un myosis intense, et tous les effets généraux décrits ci-dessus. De plus, l'animal présente une forte dyspnée. Sa température s'abaisse progressivement, le cœur faiblit, et le lapin meurt, après une heure environ.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rend. Soc. Biol.* 1909 T. LXVII p. 264-5. L'anaphylaxie pour l'urohypotensine.

Autopsie : Congestion pulmonaire et cérébrale.

Chez le chien, également, M. Abelous a pu constater la même chose. Il a vu, entre autre, à la seconde injection, qu'une dose de 0,003 milligr. par kilogramme a déterminé une baisse considérable de pression, qui ne se serait certainement pas produite chez un animal ordinaire. Il y a donc anaphylaxie, lorsqu'un animal, qui a subi déjà l'action de l'urohypotensine, reçoit, quelque temps après, une nouvelle injection, et réagit plus fort que la première fois.

Comme nous l'avons déjà dit, nous avons personnellement observé cette anaphylaxie à chaque injection faite à nos lapins. Et précisément, au moment où nous avons commencé la série de nos injections, nous avons connaissance de ces faits, ce qui nous a rendu prudent, quant aux doses injectées. En leur donnant d'abord 0 gr. 001, puis plus ; ensuite, nous avons pu faire à chacun dix-huit injections, sans que leur santé en parût altérée. Il est probable que nous aurions pu encore continuer. Nous verrons plus loin pourquoi.

Le cerveau serait l'organe qui, chez les animaux, aurait une très grande affinité pour l'hypotensine et les rendrait plus sensibles à l'action de celle-ci (1).

On envoie au cerveau de l'hypotensine par la carotide. On tue ensuite l'animal quelques instants après, et l'on en recueille le sérum.

On fait ensuite macérer des poids égaux de foie, rein, muscles et cerveau de l'animal.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rend. Soc. Biol.* 1910, T. LXIX, p. 68 Affinité de l'urohypotensine pour la substance cérébrale ; le cerveau comme source principale de la substance anaphylactigène.

Un lapin reçoit une injection d'extrait du cerveau, d'autres reçoivent les extraits de foie, muscle et rein à la même dose.

Or, seul le lapin qui a reçu l'extrait de cerveau réagit et présente du myosis et un peu de narcose.

Chez les autres lapins, il y a plutôt de la mydriase. Si l'on répète la même expérience avec le cerveau d'un lapin normal ou qui présente de l'anaphylaxie pour l'hypotensine, il ne se passe rien.

Cela permet de conclure que le cerveau des animaux auxquels on injecte de l'urohypotensine retient électivement cette substance (ABELOUS).

Dans une autre expérience (1), si, après avoir injecté à un animal de l'extrait de cerveau contenant de l'hypotensine, on fait à cet animal une injection d'une solution très étendue d'hypotensine, contenant, par exemple, quelques milligrammes, on observe des réactions violentes de la part de l'animal.

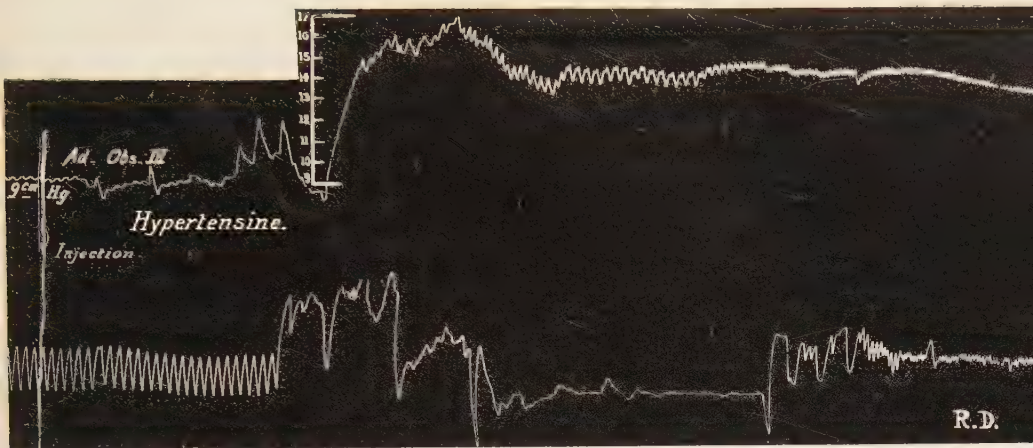
Ainsi, on note de suite que la pupille devient punctiforme ; on note de la dyspnée et tous les phénomènes généraux que nous avons décrits, mais avec une intensité anormale.

La température de l'animal baisse fortement. Sa respiration diminue, le cœur faiblit, et la mort survient après quelques convulsions.

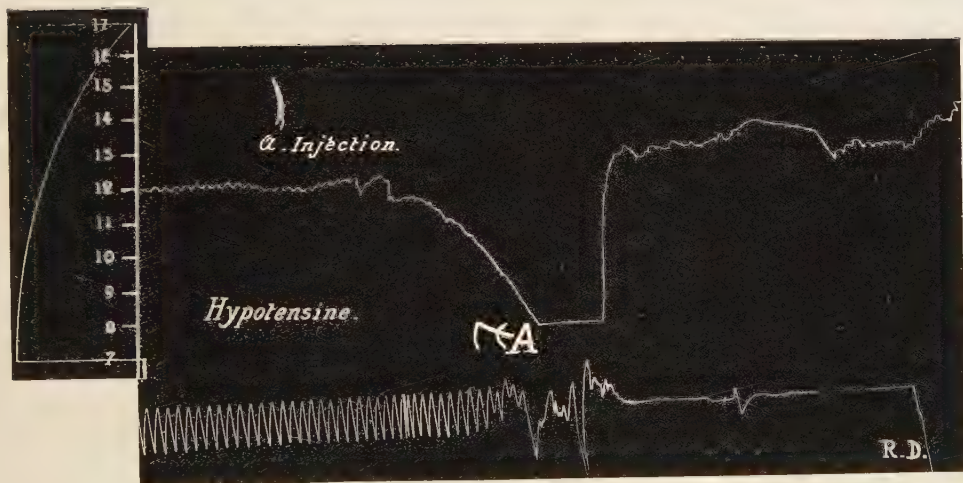
D'autre part, si l'on fait la même injection, à même dose, aux lapins qui ont reçu de l'extrait de foie, muscle, sérum et rein, voici ce qui se passe :

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Loc. cit.*

PLANCHE I



Voir Observation III, page 37 (1)



Voir page 26 (1)

(1) Ces reproductions sont en réduction d'un tiers sur les originaux.

Le lapin à l'extrait de rein ne présente rien de particulier, sa température augmente un peu.

Le lapin à l'extrait de foie présente peu de troubles ; sa température baisse un peu, puis se relève. Deux jours après, perte de poids assez grande.

Le lapin à l'extrait de muscle présente les phénomènes généraux assez accentués, il est prostré ; sa température a baissé, puis se relève assez vite.

Deux jours après, perte de poids plus petite que pour le précédent.

Enfin, le lapin qui a reçu le sérum est assez atteint. Il a du ténesme rectal douloureux, de la parésie des pattes postérieures, et sa température tombe assez bas. Sa perte de poids est moyenne.

D'après tout ce qui précède, M. Abelous conclut : le cerveau retient électivement l'hypotensine, les animaux présentent de l'anaphylaxie pour cette substance, leur cerveau est la source principale de la substance anaphylactigène (1).

§ 5 — Toxicité

L'étude générale de l'hypotensine nous permet de conclure que cette substance est très toxique.

En effet, nous avons vu que pour des doses moyennes, 0 gr. 01 à 0 gr. 02 (chez le lapin, par exemple), les animaux se rétablissent après quelques jours.

A partir de 0 gr. 10, l'injection est sûrement mortelle. Ainsi, dans l'expérience dont nous publions le tracé, l'animal est mort vingt minutes après.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Loc. cit.*

Voici du reste la description de cette expérience :

Exp. : Lapin de 2.270 gr. — On lui fait une injection de 5 c³ de solution contenant 0 gr. 25 d'urohypotensine (en défalquant les cendres). Presque aussitôt, la pression carotidienne de l'animal, qui était de 12 cm. de Hg, tombe à 7. La plume du tambour inscripteur est venue buter contre le tambour, et n'est pas descendue au-dessous de 8, mais l'observation du manomètre nous a indiqué 7.

Quoique d'habitude la baisse de la pression se conserve longtemps, nous avons vu ici la pression remonter rapidement. Elle a même atteint 17 cm. Hg ; nous ne savons pas à quoi attribuer cette anomalie.

La respiration s'est accélérée, puis est devenue irrégulière, et s'est arrêtée pendant l'élévation artérielle ; l'animal est mort.

Pendant ce temps, il a présenté des convulsions intenses, de l'exorbitisme, de l'émission d'urine et de fèces, sa pupille était punctiforme, sa conjonctive très congestionnée.

A l'autopsie, nous avons trouvé une forte congestion cérébrale et pulmonaire.

Les chiens sont moins résistants que les lapins, et les doses mortelles sont de moitié environ par kilogramme.

Il faut noter que l'on fait perdre aux solutions leur toxicité par chauffage à 110 ou 120 degrés.

D'après les lésions d'autopsie, M. Richet propose d'appeler l'hypotensine : uro-congestine.

D'autres faits signalés et étudiés par M. Abelous vont nous renseigner encore sur la toxicité de l'urohypotensine.

Nous voulons signaler ici l'opinion émise par cet auteur, qui fait remarquer que les phénomènes produits par l'injection d'hypotensine ressemblent singulièrement à ceux que l'on décrit d'habitude sous le nom d'urémie.

Les lésions d'autopsie des animaux ne ressemblent-elles pas non plus à celles d'un individu mort d'urémie ? Certainement, oui.

Et il nous semble tout indiqué de reproduire ici ceux des signes de l'urémie retrouvés chez les animaux soumis à l'action de l'hypotensine, signes que M. Abelous résume dans un tableau (1).

Tous les signes positifs sont les suivants :

Système nerveux. — Vertige, Myosis, Narcose, Coma, Convulsions, Contractures, Troubles musculaires, Parésie du train postérieur, Congestion méningo-encéphalique, Œdème cérébral, Hypothermie, Anesthésie.

Appareil respiratoire. — Dyspnée, Asthme. Respiration périodique. Œdème, Congestion et Apoplexies pulmonaires.

Appareil digestif. — Sialorrhée, Anorexie, Vomissements, Hyperhémie gastrique, Diarrhée, Entérite muco-membraneuse et hémorragique, Entérorragie, Congestion du foie.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1910. T. LXIX, p. 121. Urohypotensine et urémie.

Appareil rénal. — Polyurie, Pollakiurie, Albuminurie, Cylindres urinaires, Hématurie, Urobilinurie, Œdèmes, Congestion des surrénales, Amaigrissement, Cachexie.

Et d'après cela, M. Abelous émet l'hypothèse, que l'urémie résulte en grande partie de l'accumulation de l'urohypotensine dans l'organisme.

Ce qui semble confirmer, pour M. Abelous, l'opinion précédente, c'est que, si l'on fait à un animal une saignée vingt-quatre heures avant de lui injecter l'hypotensine, on diminue pour une grande part l'action de cette substance. De plus, l'animal normal perd de son poids après une injection ; au contraire, l'animal, préalablement saigné, augmente de poids.

Cela s'observe également bien pour les chiens et les lapins, et mieux encore chez les animaux en état d'anaphylaxie.

En injectant l'hypotensine dans les conditions précédentes, on se trouve juste au moment où se fait l'hyperleucocytose qui suit toute saignée.

Dans le même ordre d'idées, M. Abelous a montré que le nucléinate de soude, substance leucocytogène, agit comme une saignée. Comme précédemment, les animaux qui ont reçu du nucléinate de soude ne meurent pas, et augmentent de poids.

Mêmes résultats, mais très inférieurs, avec l'électrargol.

Nous ne voyons cependant pas comment cette saignée préventive empêche ces accidents. Dans l'urémie, l'expérience a montré que c'est au moment où ceux-ci se

produisent, que la saignée a une action, en désintoxiquant dans une certaine mesure l'organisme.

§ 6. — Immunisation contre l'hypotensine

Les résultats précédents ont conduit le même auteur à des essais d'immunisation des animaux contre l'hypotensine.

Il est arrivé à ce résultat en injectant des doses progressivement croissantes, en se guidant sur le poids des animaux (1). Par opposition à l'anaphylaxie, l'immunisation s'obtient en injectant d'abord des doses très petites, puis en les augmentant, en les espaçant suffisamment. L'effet est obtenu quand les animaux ne semblent plus réagir d'une façon apparente.

Les animaux supportent alors très bien des doses de substance qui, d'ordinaire, sont immédiatement mortelles.

C'est ce qui nous a permis de faire à nos lapins toutes les semaines (et deux jours de suite), pendant plus de deux mois, des injections de 0 gr. 02 d'hypotensine en commençant par 0 gr. 001.

De plus, le sérum des animaux immunisés confère l'immunité aux autres animaux normaux. Ainsi, en injectant à un lapin, une solution d'hypotensine mise en contact avec du sérum d'un lapin immunisé, ou d'un cobaye immunisé, aucun symptôme apparent ne se manifeste.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1910, p. 183. T. LXIX. Essai d'immunisation des animaux contre l'urohypotensine.

Enfin, le même sérum de lapin immunisé empêche l'urohypotensine d'exercer l'action hémolytique qu'elle produit normalement sur le sang d'un animal ordinaire (1).

§ 7. — Origine et nature

Quelle est l'origine de l'hypotensine ?

Actuellement, il est impossible de répondre à la question.

C'est une substance de désassimilation, qui vient peut-être, comme l'hypertensine, de l'alimentation.

Les recherches faites jusqu'à présent ne permettent pas de le dire.

Quant à sa nature, l'urohypotensine présente tous les caractères des protéoses.

Elle donne, entre autres, la plupart de leurs réactions : précipité avec $(\text{NH}_4)^2 \text{SO}_4$, avec $\text{K}^1 \text{Fe Cy}^6$ en solution acétique, réaction de Millon, réaction xanthoprotéique.

Elle précipite par l'alcool et est retenue par le noir animal.

L'urohypotensine présente donc, on le voit, une grande ressemblance avec la substance myotique que Bouchard a signalée dans l'urine.

(1) ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1910, p. 296. T. LXIX. Action hémolytique de l'urohypotensine.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Recherches sur l'Elimination de l'Urohypertensine

Nous avons vu précédemment, dans la première partie de ce travail, que l'urohypertensine ne se trouve pas dans l'urine d'une façon constante. Nous savons que certaines urines n'en contiennent pas, ou peu, et que, probablement, l'élimination de cette substance est en rapport avec l'alimentation, avec le régime.

Comme il a déjà été dit, les poids d'extraits oxaliques obtenus en préparant l'hypertensine sont très variables et, de plus, à poids égaux, l'action hypertensive peut être très variable.

Nous avons fait quelques recherches sur l'élimination de cette substance suivant les âges et les régimes. L'exposé des résultats que nous avons obtenus fera le sujet de ce chapitre.

Pour nous rendre compte de la valeur hypertensive d'une urine, nous ne pouvons nullement nous en rapporter aux poids d'extraits. Il nous faut donc, de toute nécessité, prendre une autre mesure de cette valeur. C'est la réaction physiologique seule, la réaction animale, qui peut nous renseigner.

En effet, nous ne connaissons point du tout les proportions d'hypertensine contenues dans nos extraits. Il faudrait, pour cela, que cette substance fut caractérisée chimiquement, il faudrait qu'on en connaisse les réactions, et qu'on puisse aussi la doser.

Actuellement, c'est un point très important qui nous manque complètement. Cette étude n'est pas impossible, mais elle demande des recherches très difficiles, qui, seules, sont de la compétence d'un chimiste très expérimenté.

Nous sommes, cependant, parvenu une fois à obtenir un produit nettement cristallisé, incolore, qui s'est montré doué de propriétés hypertensives.

Nous n'avons pu l'obtenir ainsi une seconde fois ; nous espérons, néanmoins, que le hasard nous favorisera et nous permettra de retrouver la méthode que nous avons employée.

Faute de ces notions, nous nous sommes adressé aux mesures des tensions artérielles chez des lapins.

Nous avons préparé, à cette intention, des extraits d'urines d'enfants, d'adultes et de vieillards scéléreux.

Nous donnerons quelques renseignements cliniques très rapides sur chacun de ces sujets, sous forme d'une sorte de petite observation. Nous les ferons suivre de la relation de l'expérience faite avec les extraits de leurs urines.

Sauf pour l'urine d'enfant, nous avons opéré sur la même quantité, c'est-à-dire 300 c³, prise dans le mélange des 24 heures.

Nous avons choisi des urines exemptes de toute trace d'albumine, et pour avoir une idée du fonctionnement rénal, nous avons dosé l'acide urique au litre par le procédé de Denigès, modifié (1).

Nous publions, pour illustrer ces observations, tous les graphiques que nous avons obtenus.

(1) On en trouvera la description dans le *Traité des Urines*, de GÉRARD.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

R . . . Enfant âgé de 5 ans.

Alimentation : mixte.

Urine des 24 heures : 545 c³.

Acide urique (Denigès) : 0 gr. 20.

Albumine : 0

1.000 c³ d'urine sont traités en vue d'obtenir de l'hyper-tensine.

Poids d'extrait oxalique obtenu : 0 gr. 004.

On en fait une solution dans 5 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE.

Un lapin de 2.600 gr. est couché sur la planche, non anesthésié. On prend sa pression artérielle à l'aide d'un sphygmoscope de notre construction, branché sur un manomètre de Marey (1).

(1) Ce sphygmoscope est composé essentiellement d'un gros doigt de gant en caoutchouc, contenu dans un segment de gros tube, et rempli de CO² Na² à densité 1.083. Il est en communication avec l'artère de l'ani-

Pression initiale carotidienne : 9 cm. de Hg.

On fait une injection avec les 5 c³ obtenus plus haut, dans une jugulaire.

Pressions nouvelles : 9 cm. 5 Hg.

Après quelques secondes, dix environ : 10 cm.

L'élévation maxima n'est donc que de 10 millimètres de Hg. en plus.

Pas de phénomènes respiratoires.

Nous pouvons admettre que l'urine des jeunes enfants est dépourvue d'hypertensine.

Ce fait avait été signalé par M. Abelous.

mal, un manomètre de Marey, et un appareil permettant d'obtenir une pression déterminée dans tout le système et qui se compose d'un gros flacon à deux tubulures, rempli de la même solution de $\text{CO}_3 \text{Na}^2$. Par une tubulure, on fait de la compression à l'aide d'une pompe à bicyclette montée sur une valve de chambre à air. Par l'autre tubulure sort un tube qui transmet la compression à un flacon plus petit, lequel envoie du $\text{CO}_3 \text{Na}^2$ dans le doigt de gant et le tube communiquant avec l'artère et le manomètre. Des tubes en T interposés sur le système, et munis de pinces à vis, permettent de chasser l'air. Quant au tube contenant le doigt de gant, il communique avec un tambour de Marey.

OBSERVATION II.

Adulte. Nous expérimentons avec notre urine.

Alimentation mixte	{	Pain : 450 à 500 gr. en 24 h.	
		Légumes : 600 gr.	—
		Viande : 300 gr.	—

Urine des 24 heures : 1.350 c³.

Densité : 1020.

Acide urique : 0 gr. 60 au litre,

Albumine : 0.

Pouls : 60

Tension artérielle : T : 16 (Pachon).

300 c³ d'urine du mélange des 24 heures donnent :

Poids d'extrait oxalique : 0 gr. 16.

On en fait une solution contenant 0 gr. 005 par centicube.

EXPÉRIENCE.

Lapin du poids de 2.475 gr., non anesthésié.

Pression initiale carotidienne : P. 12 cm. Hg.

On fait une injection de 2 c³, soit : 0 gr. 01 d'extrait.

Pressions nouvelles :

Après dix secondes environ : P' : 16 cm. Hg.

Après quinze secondes : P'' : 17 cm. 5.

Phénomènes respiratoires comme d'habitude.

OBSERVATION III.

Adulte. Nous nous sommes soumis au régime carné exclusif pendant 24 heures et nous avons ingéré 650 gr. de viande de bœuf.

Urine des 24 heures : 1.375 c³.

Densité : 1022.

Albumine : 0.

Acide urique : 0 gr. 90 au litre.

Du mélange des 24 heures nous traitons, comme précédemment, 300 c³ d'urine.

Poids d'extrait oxalique : 0 gr. 40.

Nous en faisons une solution exactement dosée comme dans l'observation II.

EXPÉRIENCE.

Lapin de 1.950 gr. non anesthésié.

Pression initiales carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 1/2 centicube de solution.

Pressions nouvelles :

Après quinze secondes environ : P' : 12 cm.

Après vingt secondes : P'' : 17 cm.

Respiration très irrégulière, apnée, puis polypnée.

A taux égal, les solutions obtenues avec l'extrait oxalique d'urine d'un adulte soumis au régime mixte et du même adulte soumis au régime carné, ont donc des pouvoirs hypertenseurs très différents. Et l'observation précédente confirme ce que nous disions, à savoir que l'hypertensine est un produit d'origine carnée.

OBSERVATION IV

C..., 79 ans. Grand vieillard, à bon état général.

Régime alimentaire	{	Pain	345 gr.
		Bouillon . . .	425 gr.
		Légumes . . .	100 à 150 gr.
		Un demi-verre de gros vin.	

Pouls : 96. Irrégulier, inégal, mou.

Tension artérielle : T : 15 3/4 - 16.

Artères très sinueuses.

Matité cardiaque augmentée. Pointe dans le 6^e espace.

Urine des 24 heures : 1.150 c³.

Densité : 1017.

Acide urique : 0 gr. 40 au litre.

Albumine : 0.

300 c³ d'urine sont traités comme plus haut.

Poids d'extrait : 0 gr. 026.

Solution dans 20 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE

Lapin de 2.400 grammes, non anesthésié.

Pression initiale carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 5 c³ de la solution précédente.

Quelques secondes après, pression nouvelle : P : 9 cm. 5.

Effets respiratoires habituels.

OBSERVATION V

T..., 66 ans. Un peu voûté et un peu maigre. Assez bon état général.

Régime alimentaire : mixte, comme dans l'observation précédente. Mange bien.

Pouls : 68.

Tension artérielle : T : 21.

Artères : Peu dures.

Matité cardiaque peu augmentée.

Urine des 24 heures : 985 c³.

Densité : 1015.

Acide urique : 0 gr. 48 au litre.

Albumine : 0.

300 c³ d'urine du mélange des 24 heures sont traités comme d'habitude.

Poids d'extrait oxalique : 0 gr. 03.

On en fait une solution dans 20 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE

Lapin de 2.400 gr. non anesthésié.

Pression carotidienne : P : 9 cm. Hg.

On fait une injection intraveineuse de 5 c³ de solution.

Pressions nouvelles : P' : 10 cm.

Après dix et quinze secondes environ : P'' : 10 cm. 1.

Peu de phénomènes respiratoires,

OBSERVATION VI

E... , 83 ans. Vieillard maigre. Hémiplegie droite. Alité.
Mange peu.

Régime alimentaire : mixte.

Pouls : 88. Régulier, égal, bien frappé.

Tension artérielle : T : 19 cm. 5.

Artères : Sinueuses, assez dures.

Matité.

Urine des 24 heures : 785 c³.

Densité : 1014.

Acide urique : 0 gr. 29 au litre.

Albumine : 0.

300 c³ d'urine traités comme plus haut.

Poids d'extrait : 0 gr. 015.

Solution dans 20 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE

Lapin de 2.400 gr. non anesthésié.

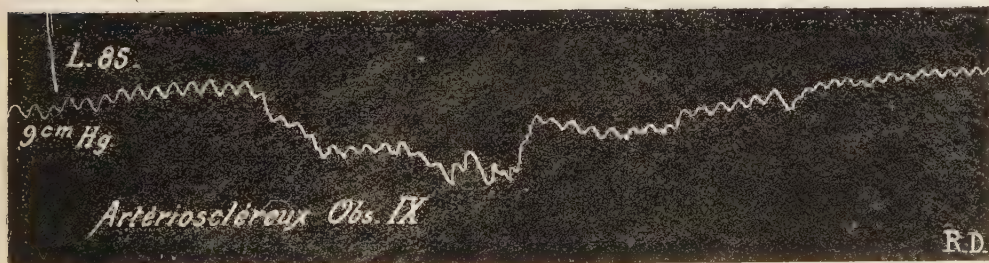
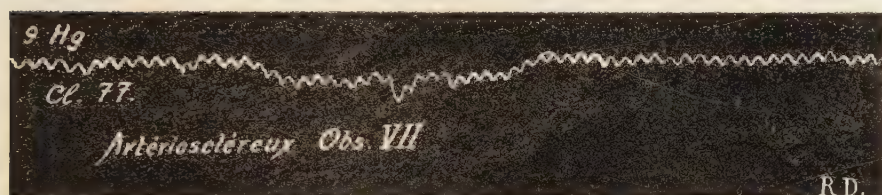
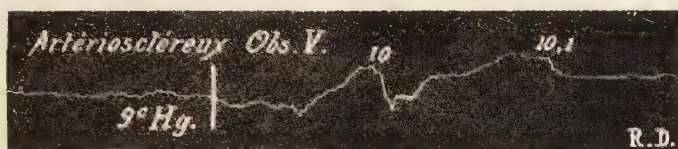
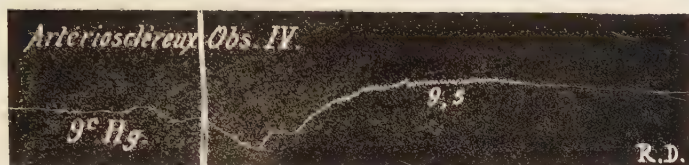
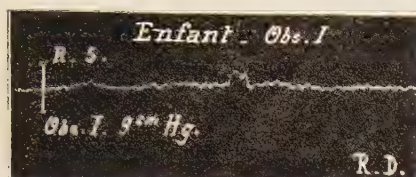
Pression carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 5 c³ de la solution.

Après quinze secondes, pression nouvelle : P' : 9 cm 3.

Pas de phénomènes respiratoires.

PLANCHE II



OBSERVATION VII

C..., 77 ans. Bien portant. Présente de temps en temps de la claudication intermittente sans phénomènes douloureux. Mange très bien. Régime mixte comme dans l'observation IV.

Pouls : 76. Egal, bien frappé.

Tension artérielle : T : 21.

Artères très sinueuses et dures.

Matité.

Urine des 24 heures : 800 c³.

Densité : 1018.

Acide urique : 0 gr. 42 par litre.

Albumine : 0.

On prépare de l'hypertensine avec 300 c³ d'urine.

Poids d'extrait : 0 gr. 01.

Solution dans 20 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE

Lapin de 1.950 gr., non anesthésié.

Pression carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 5 c³ de solution.

Pas de pression nouvelle : P : 9 cm.

Après huit secondes, quelques oscillations de pression seulement. Respiration : rien.

OBSERVATION VIII.

T..., 72 ans. Très bien portant. Assez d'embonpoint.
Mange très bien. — Régime mixte.

Pouls : 68. Irrégulier. Assez mou.

Tension artérielle : T : 19.

Artères : peu sinueuses, peu dures.

Matité cardiaque peu augmentée.

Urine des 24 heures : 1.225 c³

Densité : 1017.

Albumine : 0.

Acide urique : 0 gr. 48 par litre.

Même préparation que plus haut.

Poids d'extrait : 0 gr. 013.

Solution dans 20 c³ d'eau distillée.

EXPÉRIENCE.

Lapin de 1.950 gr., pas d'anesthésie.

Pression carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 5 c³.

Quelques oscillations de la pression, mais pas d'élévation.

Peu de chose du côté de la respiration.

OBSERVATION IX.

L. . . , 85 ans. Vieillard petit. Bon état général, toujours en promenade dans le jardin.

Alimentation : $\left\{ \begin{array}{l} \text{Régime mixte le matin ;} \\ \text{Lait le soir.} \end{array} \right.$

Pouls : 104–108. Irrégulier, inégal, bien frappé, dur.

Tension artérielle : 16,5.

Artères très sinueuses et dures.

Matité cardiaque augmentée. Pointe dans le 6^e espace.

Urine des 24 heures : 1.175 c³.

Densité : 1020.

Acide urique : 0 gr. 52 au litre.

Albumine : 0.

On traite 300 c³ d'urine.

Poids d'extrait : 0 gr. 018.

Solution comme d'habitude.

EXPÉRIENCE.

Lapin de 1.950 gr. Non anesthésié.

Pression carotidienne : P : 9 cm. Hg.

Injection de 5 c³ de solution.

Après cinq secondes, oscillations de la pression qui s'élève à : P' : 9 cm. 5.

Peu de phénomènes respiratoires,

Voilà, en somme, les quelques observations cliniques que nous avons pu prendre.

Quelles conclusions pouvons-nous en tirer ?

Reprenons ces observations et examinons-les.

Nous voyons d'abord, d'après les résultats généraux, que l'urohypertensine se trouve à peu près uniquement dans l'urine des adultes. En effet, les urines des enfants et des artérioscléreux s'en montrent à peu près dépourvues. Nous pouvons même dire, étant donné la faible réaction physiologique qu'elles provoquent, nous pouvons dire que ces deux catégories d'individus n'éliminent pas d'hypertensine.

Pour les premiers, les enfants, cela tient peut-être à ce qu'ils ingèrent moins de viande, ou à ce que la fonction neutralisante du foie est plus intense chez eux, ou bien qu'il y ait une plus grande activité des échanges.

Quant aux seconds, il nous paraît très difficile de nous faire une opinion. L'hypertensine est certainement fabriquée chez eux comme chez les adultes. Leur régime est le même que celui de ces derniers, leurs transformations alimentaires sont les mêmes. Mais, alors, où passe cette hypertensine, voilà ce que nous ne savons pas.

Peut-être est-elle neutralisée en quelque endroit de l'organisme ? C'est possible.

Ou bien, encore, quoique certains de nos artérioscléreux aient un rein qui semble fonctionner normalement, l'hypertensine est peut-être retenue chez eux.

Alors, elle serait peut-être un facteur de plus à ajouter à tous ceux qui produisent l'athérome, mais son rôle serait limité. Nous verrons, d'ailleurs, dans le chapitre suivant, ce que l'expérience nous permet de conclure à ce sujet.

Les observations II et III, prises sur nous-même, nous conduisent à l'hypothèse que nous faisons au début de ce travail, à savoir celle de l'origine carnée de l'hypertensine.

Dans les expériences qui s'y rapportent, les solutions injectées à nos lapins étaient au même taux. Or, dans la première expérience, l'injection de 0 gr. 01 d'extrait a déterminé une élévation de tension de 5 cm. 5 de Hg., alors que dans la seconde il n'a fallu que 0 gr. 0025 pour provoquer une élévation de 8 cm. de Hg.

Encore une fois, ceci nous prouve que les poids d'extraits ne signifient rien.

D'autre part, l'un des deux auteurs que nous avons souvent cités s'est soumis, pendant quelques jours, au régime végétal exclusif ; son urine était complètement dépourvue d'hypertensine. Celle-ci a reparu au rétablissement du régime mixte. Cela concorde donc bien avec nos observations personnelles.

Nous publions, comme graphique d'hypertensine, celui que nous avons obtenu dans l'expérience de l'observation III.

Si nous admettons que nos artérioscléreux retiennent leur hypertensine, étant donné l'origine de celle-ci, nous pouvons encore tirer une conclusion pratique, c'est l'indication qu'il y a de restreindre ou de supprimer l'alimentation carnée chez ces malades.

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Rapports de l'Hypertensine et de l'Hypotensine avec l'Athérome

Le fait que les urines d'artérioscléreux sont dépourvues d'urohypertensine d'une part, les propriétés physiologiques de celle-ci d'autre part, et, enfin, son origine carnée, nous ont conduit à rechercher quels peuvent être les rapports de l'hypertensine avec la pathogénie de l'athérome.

Etant donné les théories toxiques sur la pathogénie de l'athérome, nous avons expérimenté également avec l'urohypotensine, qui, nous l'avons vu, est beaucoup plus toxique que l'hypertensine.

Nous voulions, en somme, savoir :

1° Si ces deux substances peuvent produire de l'athérome ;

2° Comment elles peuvent agir par : hyper et hypotension, ou par leur toxicité.

Nous avons obtenu peu de résultats, il est vrai, mais ils suffisent pour esquisser une opinion à ce sujet. Le temps ne nous a pas permis d'obtenir, jusqu'à présent, de meilleurs résultats ; mais nous nous proposons de pousser plus loin l'étude de cette question.

Nous allons exposer la technique que nous avons employée, puis nos résultats, et nous essaierons de les interpréter.

§ 1. — Technique

Nous avons pris comme technique celle qui est ordinairement employée dans les recherches de ce genre, celle qui a déjà servi, maintes et maintes fois, à l'étude de l'adrénaline et de substances analogues.

Nous avons fait à des lapins des injections intra-veineuses (dans la veine marginale de l'oreille) d'urohypertensine et d'urohypotensine, pendant deux mois environ, à raison de deux injections par semaine. Le nombre des injections fut d'environ une vingtaine pour chaque lapin, la longue préparation des substances et leur peu de stabilité ne nous ayant pas permis d'en faire plus dans le temps que nous avons indiqué.

Les substances injectées ont été préparées comme nous l'avons dit dans la première partie, c'est-à-dire par le procédé au sublimé pour l'hypertensine et par le procédé à l'alcool pour l'hypotensine.

Pour le dosage des solutions nous avons été obligé de tâtonner un peu, au début, pour pouvoir nous arrêter à

des doses non toxiques ou plutôt à des doses qui laissaient nos animaux en bonne santé apparente.

Nous avons commencé, pour nos injections, par une dose de 0 gr. 005 d'hypertensine pour un centicube d'eau distillée. Et nous sommes arrivé à nous en tenir à la dose de 0 gr. 02, deux fois par semaine.

Pour l'hypotensine, plus toxique, nous avons commencé par 0 gr. 001 (défalcation faite des cendres) par centicube, pour arriver, comme pour l'hypertensine, à 0 gr. 02, deux fois par semaine. Le fait que nous avons signalé plus haut, l'immunisation par injections progressives, nous a permis d'en faire 18 à chaque lapin.

Nos injections étaient, bien entendu, faites le plus aseptiquement possible.

Voici comment étaient réparties nos injections :

1° Deux lapins recevaient seulement de l'hypertensine.

Ils étaient nourris de betteraves, de son, de foin et de verdure.

2° Deux lapins recevaient de l'hypertensine comme les précédents. Ils avaient la même nourriture, mais leur son était trituré avec une solution de chlorure de calcium, ils en recevaient chacun un gramme par jour. Tous les huit jours nous en suspendions l'administration pendant deux ou trois jours.

3° Deux lapins recevaient de l'hypotensine pure.

Même nourriture, pas de chlorure de calcium.

4° Enfin, deux autres lapins recevaient de l'hypotensine et du chlorure de calcium dans leur son, à la même dose que plus haut.

Voici, d'ailleurs, un tableau de ces huit lapins, indiquant les injections qu'ils ont reçues :

	POIDS —	CaCl ² —	INJECTIONS —	DOSES en gr. —	NOMBRES —
Lapin 1....	3.450 gr.	0	Hypertensine	0,005 0,01 0,02	3 3 18
Lapin 2....	4.535 gr.	0	Hypertensine	0,01 0,02	3 18
Lapin 3....	2.535 gr.	+	Hypertensine	0,02	18
Lapin 4....	2.325 gr.	+	Hypertensine	0,02	18
Lapin 5....	4.720 gr.	0	Hypotensine	0,001 0,005 0,01 0,02	1 1 2 14
Lapin 6....	3.420 gr.	0	Hypotensine	0,001 0,005 0,01 0,02	1 1 2 14
Lapin 7....	2.355 gr.	+	Hypotensine	0,001 0,005 0,01 0,02	1 1 2 14
Lapin 8....	2.505 gr.	+	Hypotensine	0,001 0,005 0,01 0,02	1 1 2 14

§ 2. — Résultats

Les lapins : 1, 2, 3, 5 et 8 ont été sacrifiés.

Voici quels ont été les résultats des autopsies :

LAPIN 1. — A l'ouverture de l'aorte, on constate sur la partie descendante, à quelques centimètres de la crosse, quatre dilatations anévrysmales, dont deux mesurent quatre millimètres de longueur et trois de largeur. Les deux autres ont trois millimètres sur deux. Au-dessous de l'une d'elles se trouve une toute petite plaque d'athérome, arrondie. L'aorte ascendante est très légèrement dilatée.

Le cœur pèse 18 gr. et est volumineux. Le ventricule gauche est très hypertrophié (1).

Pas d'autres lésions des organes. L'animal pèse 3.900 gr.

LAPIN 2. — Il pèse 4.725 gr. L'aorte présente deux plaques d'athérome. L'une se trouve au début de l'aorte descendante et mesure huit millimètres de longueur sur trois millimètres de largeur. Elle est assez dure, sans être calcaire, elle est saillante. La seconde plaque se trouve bien au-dessous, sur l'aorte descendante. Elle mesure environ douze millimètres sur trois et quatre ; elle est irrégulière, non saillante, c'est une plaque jaune du début. L'aorte ascendante nous semble plus dilatée que celle du lapin 1.

(1) Le poids moyen d'un cœur de lapin pesant entre 2.000 et 3.000 gr., est de 8 à 9 gr.

Le cœur pèse 14 gr. Il est assez gros, il n'y a pas d'hypertrophie notable du ventricule gauche. Il n'y a rien aux autres organes.

LAPIN 3. — Son poids est de 2.600 gr. Sur l'aorte, nous ne trouvons aucune lésion. La souplesse est partout conservée. Le cœur pèse 11 gr. Il est moyen comme volume. Rien aux autres organes.

LAPIN 5. — Il pèse 4.800 gr. Sur l'aorte, aucune lésion. Le cœur est un peu augmenté de volume, il pèse 10 gr. Autres organes normaux.

LAPIN 8. — Poids : 2.650 gr. Rien non plus à l'aorte. Le cœur pèse 10 gr. également. Rien aux autres organes.

En somme, les lapins 1 et 2 nous ont seuls donné des résultats très nets. Seuls ils présentent des lésions auxquelles nous pouvions nous attendre.

Le premier, en effet, présente surtout des dilatations anévrysmales bien marquées, et son cœur est très gros.

Le second présente deux plaques très nettes d'athérome. Lui aussi a un cœur très gros.

Quant aux autres lapins, nous ne voulons retenir de leur autopsie que le poids de leur cœur qui, par rapport à leurs poids corporels, surtout pour les lapins 3 et 8, est au-dessus de la moyenne.

Ajoutons que, pour le lapin 1, l'étude histologique de son aorte ne nous a rien donné.

Pour les autres lapins, nous n'avons pas eu le temps de la faire ; nos recherches à ce sujet ne sont d'ailleurs pas terminées.

§ 3. — Interprétation

L'hypertensine paraît donc, chez un lapin, avoir produit de l'athérome bien net ; chez un autre, on observe des dilatations anévrysmales, et, à côté, un tout petit point d'athérome.

Voilà donc deux faits nouveaux à ajouter à ceux que nous connaissons de par la précédente étude de l'hypertensine.

Quant aux autres lapins, si nous ne trouvons rien du côté de l'aorte, les poids de leurs cœurs et l'hypertrophie plus ou moins prononcée de ceux-ci, nous prouvent qu'ils ont réagi contre l'hypertension.

Nous pensions obtenir des résultats positifs avec les lapins 3 et 4, nous n'avons rien eu. Est-ce parce qu'ils étaient plus jeunes, ou parce qu'ils ont reçu un peu moins d'injections ? Nous ne le croyons pas. D'autres auteurs ont obtenu des lésions, avec d'autres substances, chez des lapins de même poids que ceux-là.

Quant aux lapins qui ont reçu de l'hypotensine, peut-être pouvons-nous expliquer l'absence de résultats de la façon suivante :

Nous savons, d'après ce que nous avons dit dans la première partie, que les injections répétées d'hypotensine faites à doses progressivement croissantes semblent, à un certain moment, ne plus produire d'effets apparents. Il y a accoutumance, il y a immunisation. Mais il n'est peut-être pas impossible que, dans d'autres conditions expérimentales, cette substance puisse produire de l'athérome, tout comme les iodés, par exemple.

Ceux qui recevaient, en plus, du chlorure de calcium, retombent dans le même cas. Et l'on sait, de plus, que la surcalcification seule ne suffit pas pour produire de l'athérome.

Malgré cela, contentons-nous, pour l'instant, des deux résultats les plus nets, et voyons ce que l'on peut en penser, sans vouloir, toutefois, en tirer des conclusions définitives.

Actuellement, deux, et même trois théories se disputent la pathogénie de l'athérome.

Les uns en font la conséquence de l'action mécanique hypertensive (HUCHARD, VAQUEZ, PIC et BONNAMOUR, etc.), soit que la pression artérielle soit élevée mécaniquement, soit qu'elle le soit par suite d'un spasme vasculaire.

D'autres en font la conséquence d'une action toxique (TESSIER, etc.).

Enfin, des troisièmes, plus éclectiques, concilient les deux opinions précédentes (GOUGET, ETIENNE, J. PARISOT, etc.).

Dans le cas qui nous occupe, avant de nous ranger à l'une de ces trois opinions, il nous semble utile d'essayer une comparaison avec d'autres produits qui ont déjà fait leurs preuves dans la production de l'athérome expérimental.

Revoyons rapidement, par exemple, ce que l'on sait de l'adrénaline et de l'extrait d'hypophyse.

A l'aide de la première de ces deux substances, bien des travaux ont été faits déjà. Nous ne voulons pas y revenir, ceci ne rentre pas dans notre sujet. Nous voulons seulement rechercher ce que l'on peut penser des théories

citées plus haut, d'après les résultats que donne l'adrénaline.

En se basant sur sa propriété extrêmement hypertensive, les auteurs de la théorie mécanique l'invoquent à son appui.

Les partisans de la théorie toxique, qui ont employé l'adrénaline, ont cherché à y associer des substances neutralisant l'action hypertensive, et, comme certains, ont obtenu, malgré cela, de l'athérome; ils trouvent que ces faits sont à l'appui de leur opinion.

D'autres expérimentateurs ont essayé de dissocier et ont cherché quelle part on peut attribuer à l'hypertensine et quelle part à l'action toxique (1).

Ils ont employé l'adrénaline. En la combinant avec de l'iodipin, ils ont obtenu quand même de l'athérome, et, d'après l'étude histologique des lésions, il leur a semblé que l'iodipin avait plutôt favorisé l'action de l'adrénaline.

Ces faits sembleraient pouvoir éliminer l'action hypertensive. Mais d'autres auteurs, employant l'adrénaline et l'iodure de potassium combinés, ne sont arrivés à aucune lésion et ils concluent que l'iodure a empêché l'action hypertensive.

En employant l'extrait de thymus, on n'a pu empêcher l'élévation de tension. D'ailleurs, ces deux substances, injectées simultanément, ne peuvent-elles pas, par des « sautes » brusques de la pression artérielle, altérer et

(1) G. ETIENNE et J. PARISOT. — Rôle de l'élévation de la pression artérielle dans la pathogénie de l'athérome. *Journal de Physiologie et Pathologie générale*. N° 6, Novembre 1908.

fatiguer, par cette gymnastique, les parois des artères ? Certainement.

D'autre part, on sait que les produits hypotenseurs seuls : iodés, par exemple, et toxines microbiennes vasodilatatrices ont donné de l'athérome expérimental (1).

La conclusion que MM. Etienne et Parisot en tirent, c'est que l'hypertension n'est pas la condition nécessaire pour produire de l'athérome.

Maintenant, l'hypertension est-elle suffisante ? Les auteurs que nous venons de citer ont pu obtenir avec l'adrénaline une hypertension permanente, sans lésions athéromateuses.

Ces mêmes auteurs, avec de l'extrait d'hypophyse (2), produit manifestement hypertenseur, ont pu également observer une hypertension constante, sans obtenir de lésions athéromateuses. Voici, en deux mots, ce qu'ils ont obtenu : un lapin à extrait d'hypophyse seul : cœur hypertrophié, pas d'athérome ; deux autres avec CaCl^2 en plus : hypertension, hypertrophie du cœur, pas d'athérome ; un troisième de la même série : hypertension, hypertrophie cardiaque, athérome léger.

Ces lapins sont mis en comparaison avec d'autres :

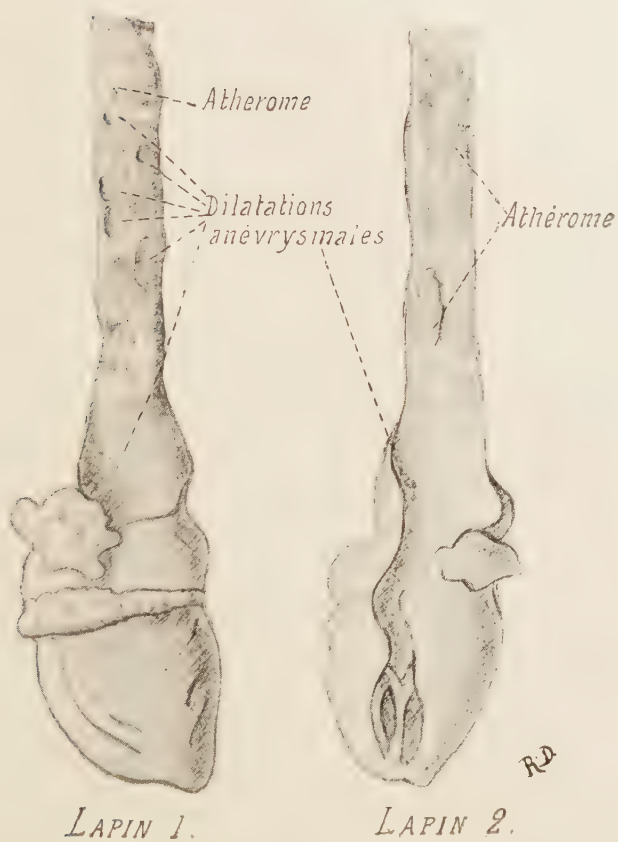
CaCl^2 seul : rien ; adrénaline seule : athérome ; adrénaline CaCl^2 : athérome très marqué.

Et ces auteurs concluent que l'extrait d'hypophyse est aussi peu athéromatisant que très hypertensif, que l'athérome n'est pas seulement en rapport avec l'hyper-

(1) G. ETIENNE et J. PARISOT. — *Loc. cit.*

(2) G. ETIENNE et J. PARISOT. — Action sur l'appareil cardiovasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. *Archives de Méd., expérim., et d'Anat. pathol.* N° 4, Juillet 1908,

PLANCHE III



Hypertensine pure

(Voir page 51)

tension, que celle-ci n'entraîne pas nécessairement la lésion artérielle, et que, pour l'adrénaline, l'athérome tient plus à une action toxique sur la paroi artérielle parallèle à l'hypertension, qu'à l'hypertension elle-même. Il n'y a pas de rapport entre le degré d'élévation de pression et l'existence ou l'intensité de la lésion.

D'autre part, en associant l'adrénaline et l'iodothyryne, l'effet est identique à celui de l'adrénaline seule ; la pression après l'injection s'élève encore, et cependant il n'y a pas eu production d'athérome.

L'hypertension artérielle n'entraîne donc pas nécessairement l'athérome, résultat à rapprocher de celui obtenu par l'extrait d'hypophyse.

L'adrénaline et les athéromatisants semblent donc pouvoir être rapprochés des substances toxiques qui ont pu produire l'athérome.

Mais, de plus, les altérations de la paroi produites par les « sautes » de pression viennent accentuer et compléter l'action toxique par une action secondaire.

Ceci nous amène donc à la théorie mixte : hypertension et toxicité agissant simultanément, mais en laissant à la toxicité le rôle prépondérant.

Et maintenant, quelle a pu être, dans les cas qui nous sont personnels, l'action de l'urohypertensine ?

L'étude physiologique que nous avons faite de cette substance nous a montré quel pouvoir hypertenseur elle possède vis-à-vis de la pression artérielle. Et il nous semble que l'on peut facilement qualifier l'urohypertensine d'aussi hypertensive que l'adrénaline.

Il nous paraît assez évident qu'elle a dû agir dans ce sens chez notre premier lapin, qui présente plusieurs

dilatations aortiques, et qui a le cœur le plus hypertrophié et le plus lourd : 18 gr.

Les autres cœurs ne sont pas non plus à négliger : le second lapin a un cœur de 14 gr., et l'autre, lapin 3, beaucoup plus jeune et moins gros, a un cœur dont le poids est assez au-dessus de la normale : 11 gr.

Ils ont donc tous réagi contre des modifications répétées de leur pression artérielle par une hypertrophie cardiaque et, dans le cas présent, contre l'hypertension.

Dans un sens opposé, les lapins à hypotensine ont réagi contre les modifications inverses de leur pression artérielle par une légère hypertrophie cardiaque (10 gr.).

Le lapin 2 présente seul des plaques d'athérome bien nettes ; comme les autres (2 et 3), il a subi l'action hypertensive de notre produit, l'origine de son aorte est dilatée.

Mais n'a-t-il pas subi, en plus, l'action toxique qui, pour une raison ou pour une autre, s'est manifestée chez lui plus que chez les autres ? C'est possible. Et nous savons que l'hypertensine est toxique. Elle est très nécessaire ; nos lapins présentaient des oreilles avec des veines marginales sclérosées, et les tissus voisins subissaient une nécrose aseptique.

Mais, nous dira-t-on, les lapins 1 et 2 étaient âgés, et, fréquemment, l'on trouve de l'athérome chez les vieux lapins. C'est vrai. Cependant, notre lapin 5, qui était encore plus vieux, ne présente absolument rien. Il n'est peut-être pas impossible, non plus, que l'âge ait aidé à l'éclosion des lésions.

En présence de ces résultats, la question se résume à ceci :

L'urohypertensine, qui est nettement hypertensive, est-elle en même temps une substance déterminant facilement l'athérome ? Intervient-elle dans la pathogénie de celui-ci ?

Son action hypertensive est manifeste ; elle est rapide (les expériences le démontrent), elle serait durable, ce que semblerait prouver l'hypertrophie générale des cœurs de nos lapins.

Et malgré cela, que trouvons-nous ? Peu d'athérome.

Ceci semble pouvoir confirmer ce que nous disions : l'hypertension n'est pas nécessaire pour produire de l'athérome.

Il y a donc dans l'organisme :

1° Des substances très hypertensives et très athéromatisantes, exemple : l'adrénaline ;

2° Des substances très hypertensives et peu athéromatisantes, exemple : l'extrait d'hypophyse et l'urohypertensine. Cette dernière, d'après les résultats obtenus, nous semble, en effet, assez analogue à la précédente.

Il y a donc, d'après cela, et en particulier pour l'hypertensine, dissociation entre le rôle hypertenseur et le rôle toxique dans la pathogénie de l'athérome.

Voilà ce que nous pouvons dire pour l'instant. Et, en attendant de nouveaux résultats, nous concluons, sous toute réserve, que l'hypertensine est une substance très hypertensive, qu'elle est toxique, et qu'elle est aussi peu athéromatisante que très hypertensive.

Faut-il penser que chez les artérioscléreux elle peut entrer en ligne de compte dans l'étiologie de leur affection ? Nous ne le pensons pas. Ou bien (malgré l'absence

d'urohypertensine dans leurs urines), ce serait pour une très petite part, celle que l'on peut attribuer au régime carné, car les facteurs de l'artériosclérose sont en grand nombre.

Nous espérons pouvoir continuer nos recherches sur ce point et apporter peut-être quelques faits nouveaux.

CONCLUSIONS

1° Il existe dans l'urine normale deux produits organiques doués de propriétés exactement inverses au point de vue de la circulation, l'un élevant la pression artérielle : *urohypertensine*, l'autre l'abaissant : *urohypotensine*.

2° Ils produisent en outre des effets généraux.

L'hypotensine, en particulier, produit des phénomènes plus graves sur les animaux, ressemblant à l'urémie, de sorte que la toxicité urinaire pourrait être pour la plus grande part attribuée à l'urohypotensine.

3° La saignée et les leucocytogènes diminuent et empêchent ces accidents d'urémie.

4° Il existe pour l'urohypotensine de l'anaphylaxie chez les animaux. Ceux-ci peuvent être immunisés contre cette substance ; ils présentent vis-à-vis d'elle le phénomène de l'accoutumance.

5° L'urohypertensine serait un produit d'origine carnée, et n'est plus éliminée dans l'urine des artérioscléreux.

6° L'urohypertensine pourrait peut-être produire, expérimentalement, des dilatations aortiques et de l'athérome chez les animaux.

VU :

Nancy, le 30 Juin 1911.

Le Président de la Thèse :

SCHMITT.

VU :

Nancy, le 1^{er} Juillet 1911

Le Doyen :

GROSS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Nancy, le 4 Juillet 1911.

Le Recteur de l'Académie :

CH. ADAM.

Correspondant de l'Institut.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ABELOUS et BARDIER. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1908 :

T. LXIV. — De l'action de l'extrait alcoolique de l'urine humaine normale sur la pression artérielle, p. 596. — Sur l'action hypertensive de l'urine humaine normale, p. 848. — Analogie de la substance hypertensive de l'urine humaine normale avec la substance hypertensive des extraits de muscles putréfiés, p. 906.

T. LXV. — Sur l'urohypertensine et l'action sialogène de l'urine, p. 63. — Mécanisme de l'action vaso-constrictive due à l'urohypertensine, p. 124. — Influence de l'âge et du régime alimentaire, p. 560.

— *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1909 :

T. LXVI. — Action comparée de l'urohypertensine et de la triméthylamine, p. 347. — Les substances hypotensives de l'urine humaine normale, p. 511. — De l'action hypotensive et myotique de l'urine humaine normale, p. 876.

T. LXVII. — Action de l'urohypotensine sur la pression artérielle, p. 88. — L'anaphylaxie pour l'urohypotensine, p. 264. — Effets physiologiques généraux de l'urohypotensine, p. 784.

— *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1910 :

T. LXVIII. — Influence de la saignée sur la résistance des animaux à l'urohypotensine, p. 920.

T. LXIX. — Influence du nucléinate de soude sur la résistance des animaux à l'intoxication par l'urohypotensine, p. 43. — Affinité de l'urohypotensine pour la substance cérébrale ; le cerveau comme source principale de la substance anaphylactigène, p. 68. — Urohypotensine et urémie, p. 121. — Essai d'immunisation des animaux contre l'urohypotensine. Action antitoxique du sérum des animaux immunisés, p. 183. — Action hémolytique de l'urohypotensine. Résistance du sang des animaux immunisés à l'hémolyse, p. 296.

ABELOUS et BARDIER. — *Journal de Physiologie et Pathologie générale* :
1908 : Action hypertensive de l'urine de l'homme normal.
Premières recherches sur l'urohypertensine, p. 627.
1909 : L'urohypertensine, p. 34. — L'urohypotensine, p. 777.

G. ETIENNE et J. PARISOT. — Action sur l'appareil cardiovasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. *Archives de Médecine expér. et d'Anat. path.* n° 4. Juill. 1908.

— Rôle de l'élévation de la pression artérielle dans la pathogénie de l'athérome. *Journal de Physiol. et Pathol. gén.* n° 6. Nov. 1908.

GOUGET. — *L'Artériosclérose et son traitement*. Actualités médicales.

TEISSIER. — *Artériosclérose et Athéromatose*. Monogr. cliniques, n° 52.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	1
PREMIÈRE PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Urohypertensine</i>	3
§ 1. — Préparation.....	3
§ 2. — Rendement.....	5
§ 3. — Action physiologique.....	7
§ 4. — Toxicité.....	13
§ 5. — Origine et nature de l'urohypertensine.....	14
CHAPITRE II. — <i>Urohypotensine</i>	15
§ 1. — Préparation.....	15
§ 2. — Rendement.....	17
§ 3. — Action physiologique.....	18
§ 4. — Anaphylaxie.....	22
§ 5. — Toxicité.....	25
§ 6. — Immunisation contre l'hypotensine.....	29
§ 7. — Origine et nature.....	30
DEUXIÈME PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Recherches sur l'élimination de l'urohypertensine</i>	31
TROISIÈME PARTIE	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Rapports de l'hypertensine et de l'hypotensine avec l'athérome</i>	47
§ 1. — Technique.....	48
§ 2. — Résultats.....	51
§ 3. — Interprétation.....	53
CONCLUSIONS.....	61
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	63

L. BERTRAND - NANCY
